

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# مهندسی آنتی بادی

ارائه دهنده:

**ندا کرمی**

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی

گروه بیوتکنولوژی

دانشکده پیراپزشکی

دانشگاه علوم پزشکی قزوین

زیر نظر :

**دکتر احمدپور**

## فهرست مطالب:

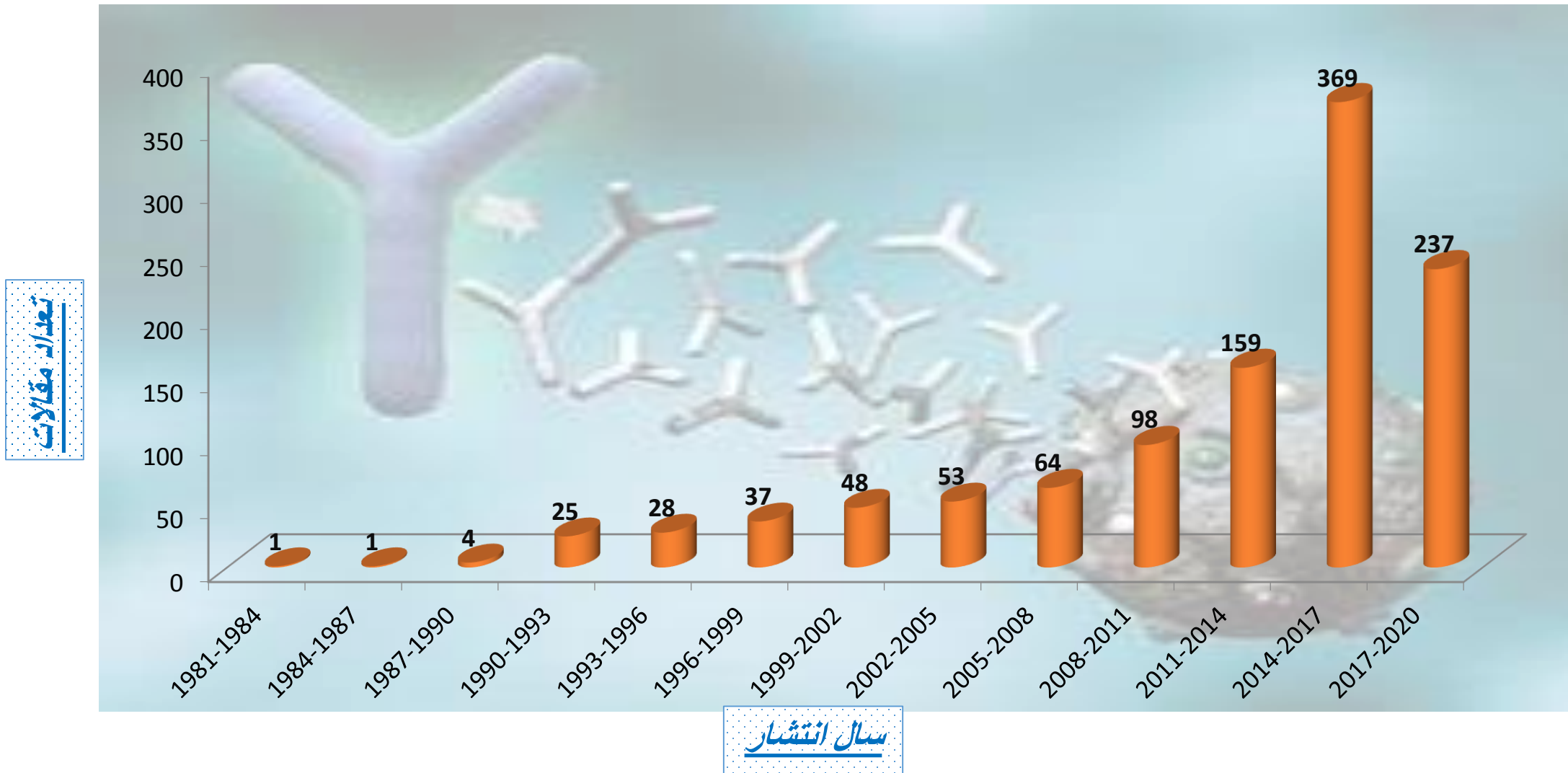
۴	فصل اول: مقدمه
۱۲	فصل دوم: کلون کردن ژن های نواحی مختلف آنتی بادی
۳۰	فصل سوم: بیان آنتی بادی های نو ترکیب
۵۰	فصل چهارم: مطالعات ساختار - عملکرد آنتی بادی
53	فصل پنجم: طراحی آنتی بادی
57	فصل ششم: آنتی بادی های درمانی
67	فصل هفتم: مسیر آینده
69	فصل هشتم: منابع

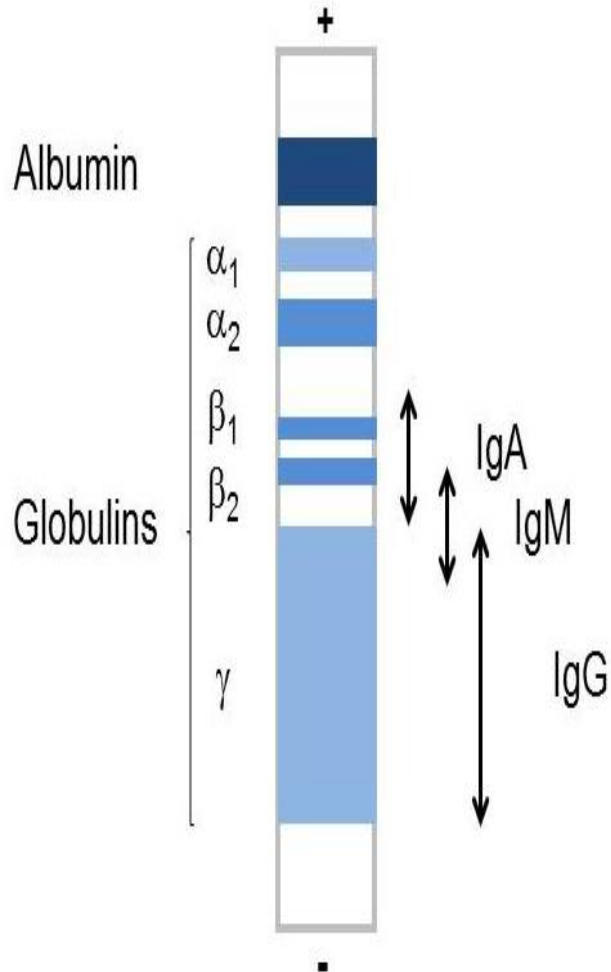


# فصل اول:

مقدمه

## تعداد مقالات چاپ شده در زمینه مهندسی آنتی بادی تا تاریخ ۹۷,۴,۱۵





## تقسیم‌بندی پروتئین‌های پلاسما بر اساس حلالیت:

① آلبومین‌ها

② گلوبولین‌ها

## اساس نام‌گذاری:

👉 جایگاه آنتی‌بادی از نظر سرعت مهاجرت در ژل الکتروفورز در گروه سوم

👉 سومین حرف یونانی گاما

👉 گاماگلوبولین

◀ تولید روزانه ۲ تا ۳ گرم آنتی‌بادی در بدن یک انسان ۷۰ کیلوگرمی

## ساختار آنتی بادی:

- ✓ ساختار هسته‌ای متقارن شامل ۲ زنجیره سبک مشابه و ۲ زنجیره سنگین مشابه
- ✓ ساختاری مشابه در تمام آنتی بادی‌ها
- ✓ تنوع قابل توجه در مناطق باندشونده به آنتی ژن (Fab)
- ✓ قسمت‌های غیرباندشونده، مسئول اعمال اجرایی و ویژگی‌های معمول فیزیکوشیمیایی (Fc)

👉 CDRها متنوع‌ترین نواحی در دو قطعه  $V_L$  و  $V_H$  (CDR1, CDR2, CDR3)

## ویژگی های ساختاری زنجیره ها:

- ◌ واحدهای تکراری و هومولوگ به طول ۱۱۰ رزیدو اسید آمینه و تاخورد به شکل موتیف کروی (دومین Ig)
- ◌ نواحی شاخص مکمل (CDRs) در هر دومین متغیر
- ◌ نواحی متغیر، انتهای آمینی هر دو زنجیره
- ◌ نواحی ثابت، انتهای کربوکسیل هر دو زنجیره



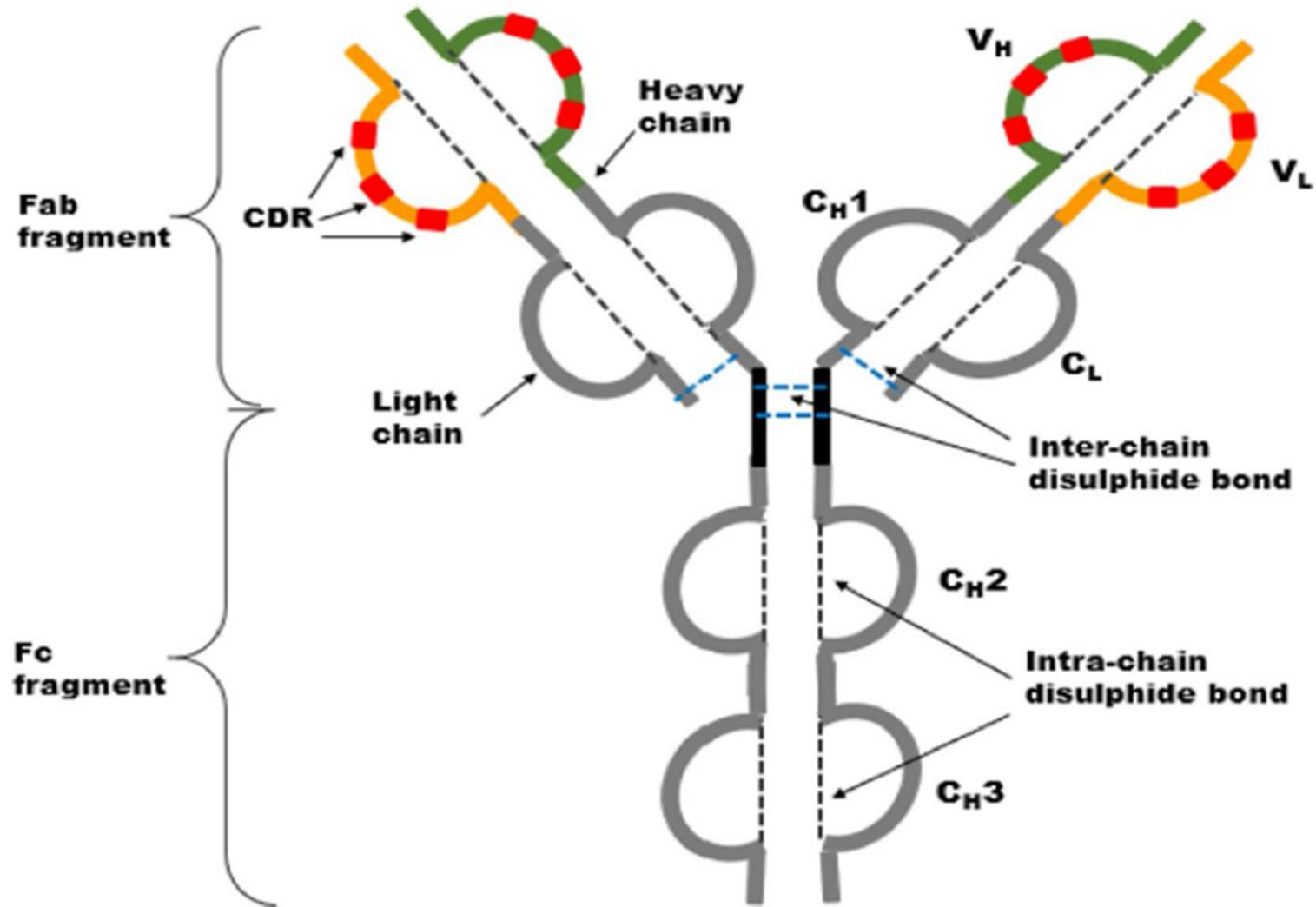
### زنجیره سنگین شامل:

- \* ناحیه V از یک دومین Ig
- \* ناحیه C از ۳ تا ۴ دومین Ig

### زنجیره سبک شامل:

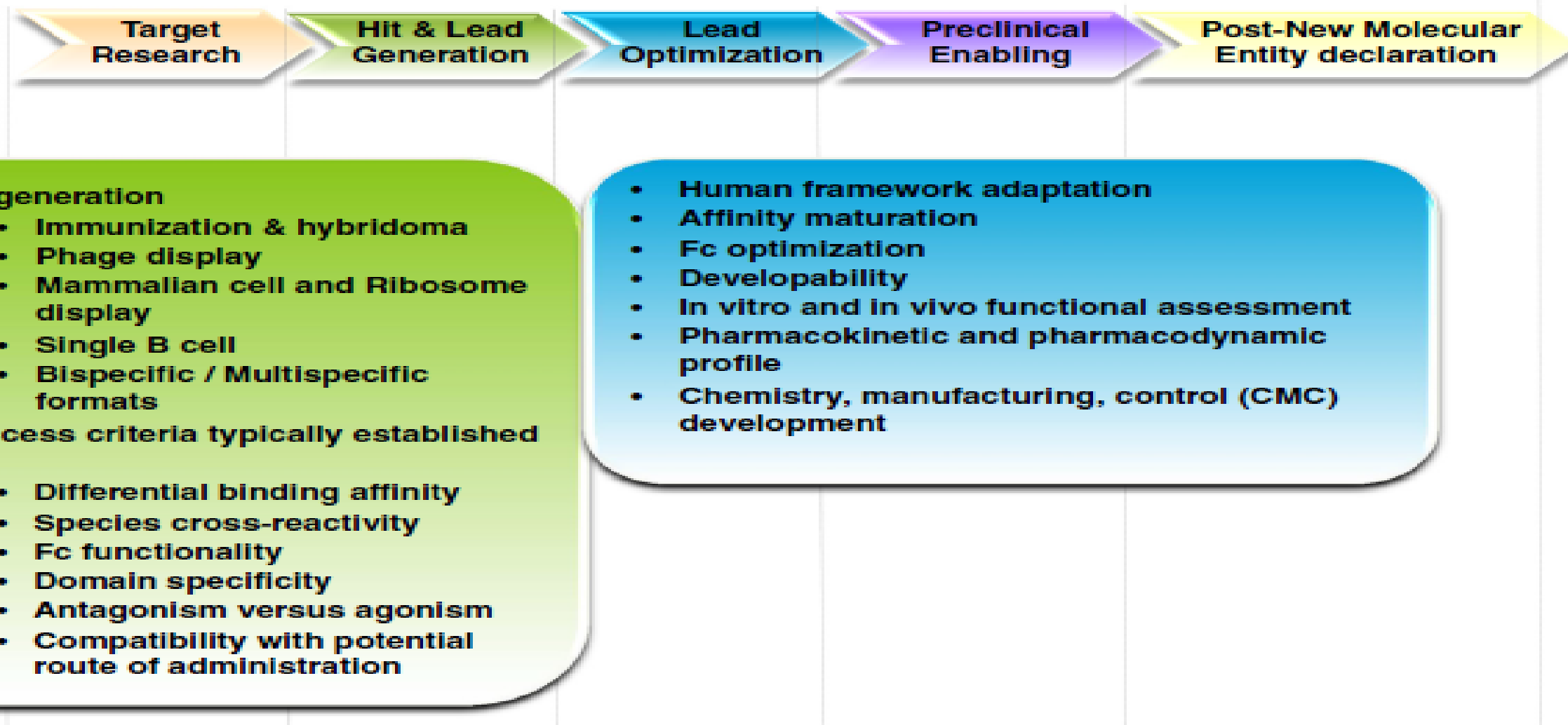
- \* ناحیه V از یک دومین Ig
- \* ناحیه C از یک دومین Ig

## ساختار آنتی بادی:



**Figure 2:** Structure of an IgG molecule. Hypervariable regions (CDR) in V<sub>H</sub> and V<sub>L</sub> are shown as red bands.

## کاربردهای بیولوژی مولکولی در طی مهندسی آنتی بادی



## فصل دوم:

کلون کردن ژن های نواحی مختلف آنتی بادی

ژن های لازم زنجیره سبک:

ناحیه V → V و J

ناحیه C → یک ژن

ژن های لازم زنجیره سنگین:

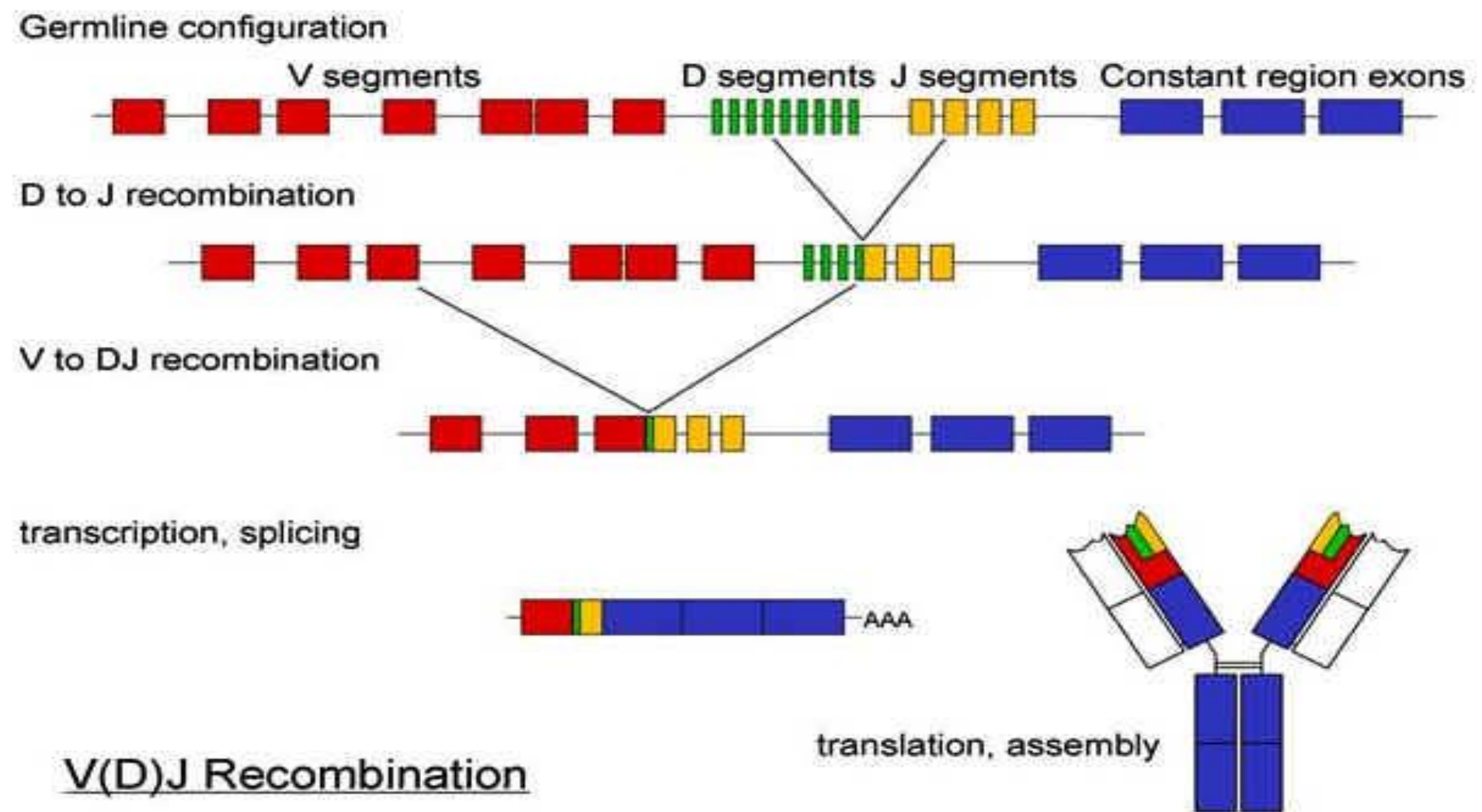
ناحیه V → V و J و D

ناحیه C → یک ژن

توانایی گنجینه لنفوسیتی در تولید  $10^8$  آنتی بادی با ویژگی های مختلف



## بازآرایی ژنی



تکنولوژی های مهم در راستای مهندسی آنتی بادی :  
تکنولوژی DNA نو ترکیب : تحول همه جانبه بیولوژی و پزشکی  
تکنولوژی هیبریدوما : تولید مداوم آنتی بادی های مشخص

+ تکنولوژی بیان ژن

↩ دستورزی ساختار و فعالیت آنتی بادی

دوروش جهت جداسازی ژن های V ایمونوگلوبین:

- ◀ کلونینگ ژنوم
- ◀ کلونینگ cDNA



## انتخاب نوع کتابخانه بر اساس:

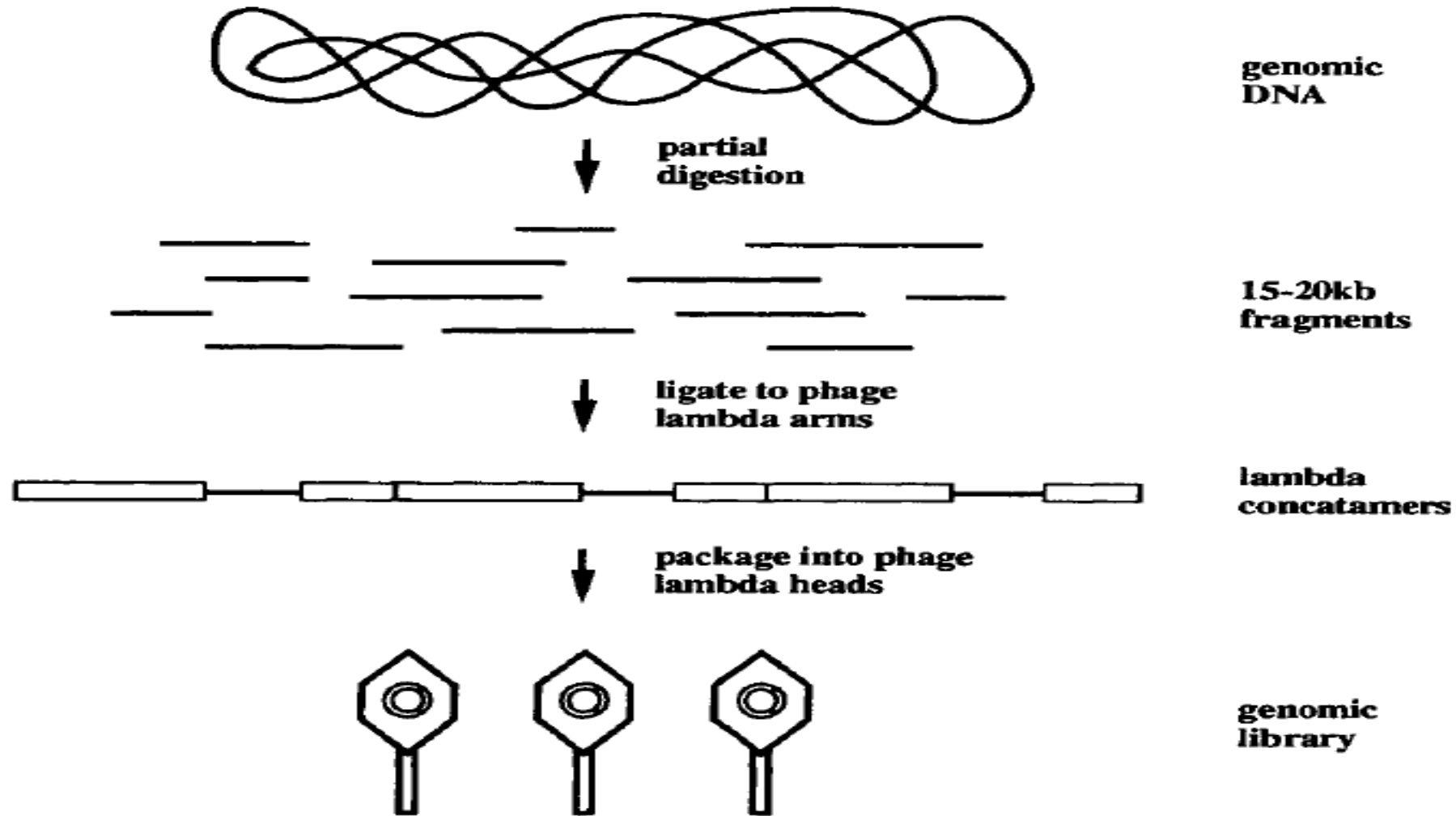
- ① مواد اولیه موجود
- ② تخصص در روش های مربوطه
- ③ استفاده موردنظر از ژن های V

## کلونینگ ژنوم: (ایجاد کتابخانه ژنومی)

- ✓ ایجاد قطعاتی به طول 20Kb و قرار دادن هر قطعه در یک وکتور فاژ لامبدا
- ✓ هر ذره فاژ دارای یک قطعه مجزا از DNA ژنوم ← بسته بندی in vitro



## کتابخانه ژنومی (۱)



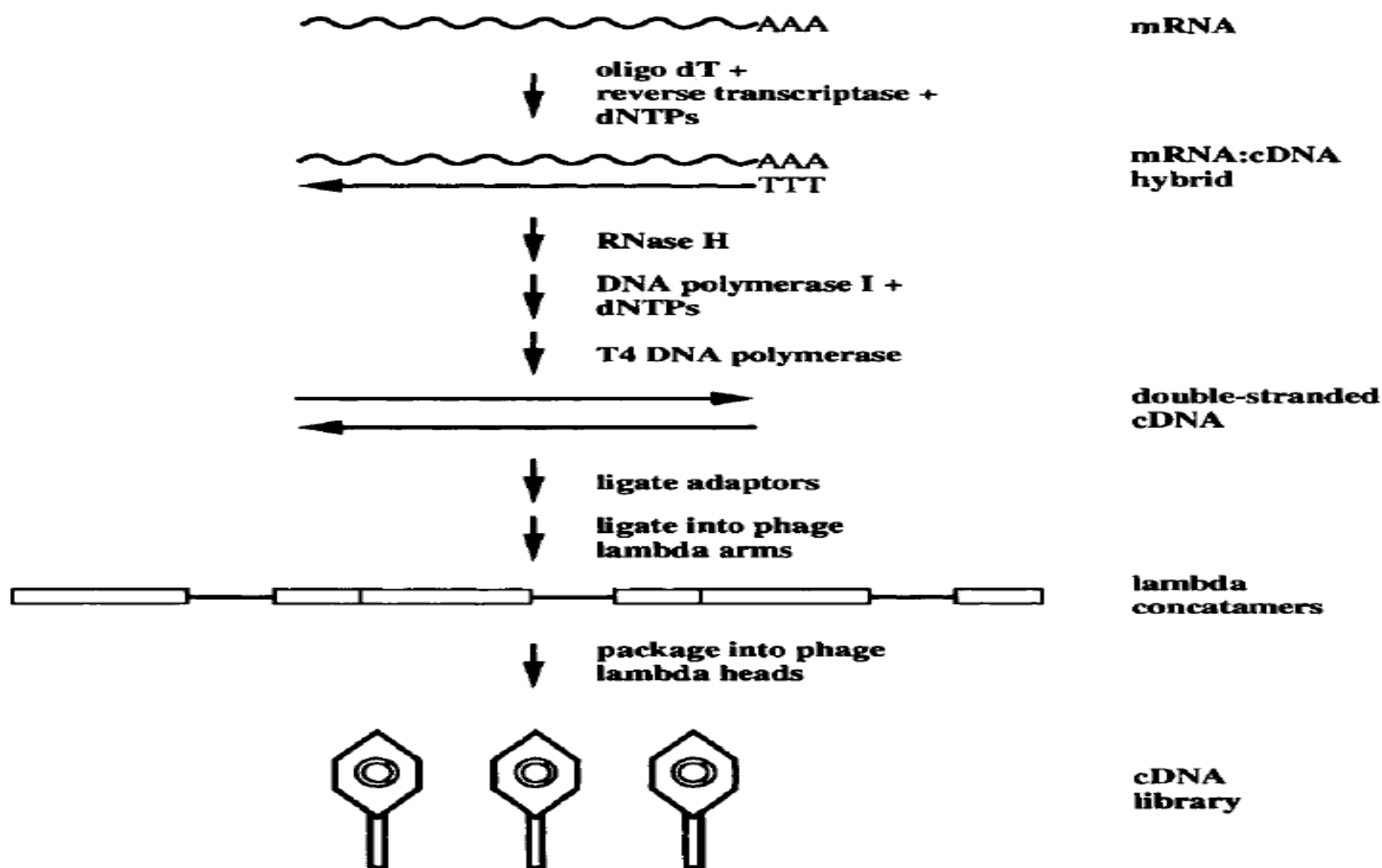
## کلونینگ cDNA: (ایجاد کتابخانه cDNA)

بیان بالای ژن های ایمونوگلوبین در سلول های تولیدکننده آنتی بادی

استفاده از mRNA به جای استفاده از cDNA DNA ←

لیگاند قطعات cDNA در وکتور باکتریوفاژ لامبدا ← بسته بندی in vitro

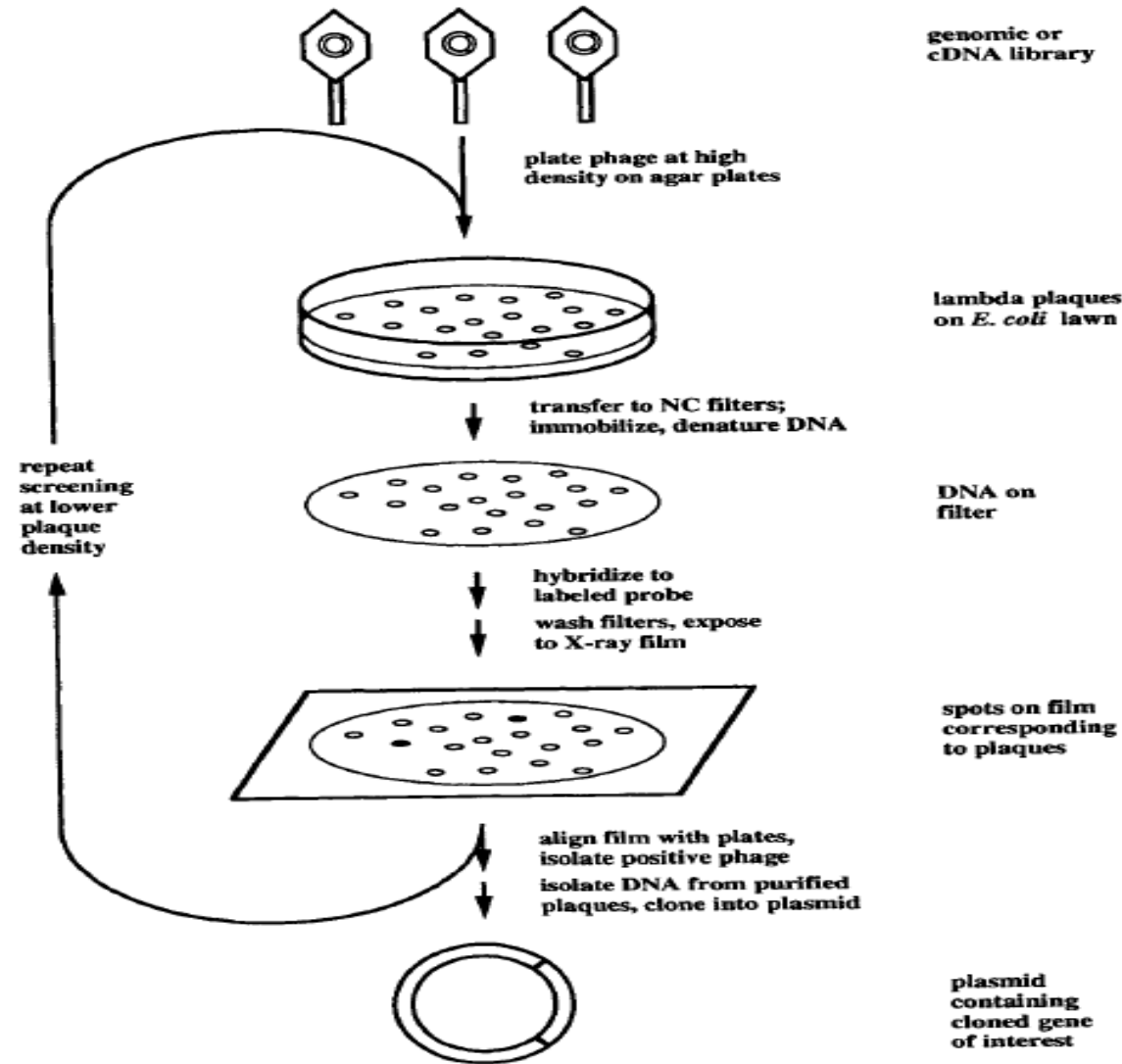
## کتابخانه CDNA<sup>(1)</sup>



## غربالگری کتابخانه:

- ◀ تراکم بالای پلاک در یک بستر باکتری بر روی صفحات آگار
- ◀ هر پلاک کلونال حاوی ذرات فاز یکسان
- ◀ ذرات فاز یکسان حاوی قطعات DNA مشابه

## غربالگری (۱)





تقویت و رشد این فاژها به میزان زیاد به جهت تولید DNA و متعاقباً تشخیص ژن ها

خارج کردن ژن از وکتور لامبدا و وارد کردن به وکتور کوچکتر به جهت:

✓ راحتی دستورزی

✓ نقشه برداری

✓ تعیین توالی

## PCR جایگزینی برای روش‌های کلونینگ DNA و cDNA:

- ✓ وجود میزان خطای محدودی در ارتباط با تقویت DNA توسط PCR
- ✓ ژن‌های ناحیه متغیر در محدوده اندازه قابل تنظیم توسط تکنیک PCR

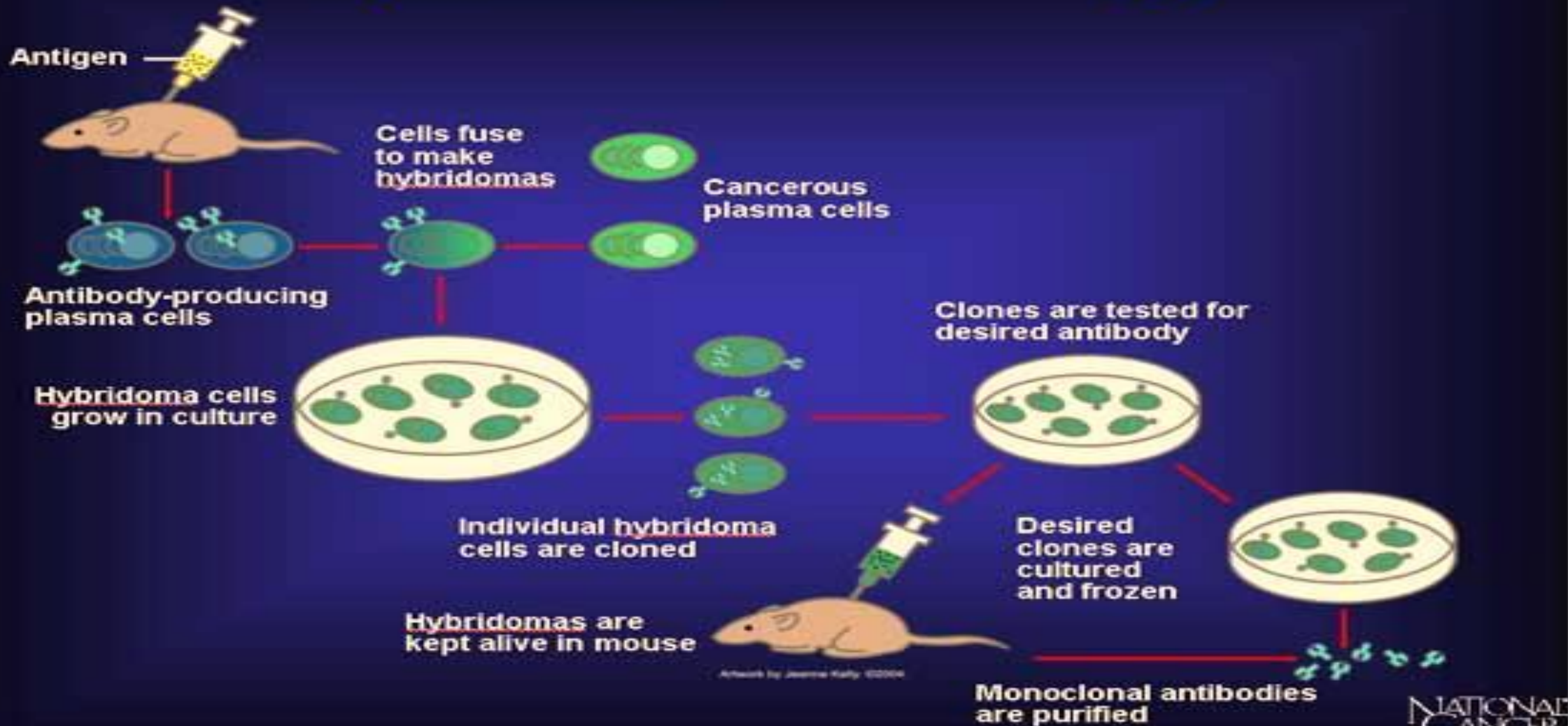
## تکنیک هیبریدوما:

▲ ادغام لنفوسیت های B یک حیوان ایمنونیزه با یک رده سلولی میلوما

▲ هر هیبریدوما  $\Rightarrow$  فقط یک نوع Ig

▲ حاصل هیبریدوما  $\Rightarrow$  تولید آنتی بادی مونوکلونال

# Hybridoma Technology



## کاربردهای آنتی بادی مونوکلونال:

- ✓ شناسایی شاخص های فنوتایپی منحصر به انواع سلول های خاص
- ✓ تشخیص ایمنی
- ✓ تشخیص تومور
- ✓ درمان
- ✓ آنالیز عملکردی سطح سلول و مولکول های ترشحی



# تعدادی از آنتی بادی های مونوکلونال تولید شده در آمریکا و اروپا: (۲)

TABLE 1 | Monoclonal antibody products in the US, Europe, and global markets approved for diseases.

Brand name	Company reporting US sales	Company reporting EU sales	Year of approval	Treatment
AlprolIX (Factor IX Fc fusion protein)	Biogen Idec	Sobi and Biogen Idec	2014	Hemophilia B
Cyramza (ramucirumab)	Eli Lilly and Co.	Eli Lilly and Co.	2014	Gastric cancer and non-small cell lung cancer
Eloctate (Factor VIII Fc fusion protein)	Biogen Idec	Sobi and Biogen Idec	2014	Anti-hemophilic Factor
Entyvio (vedolizumab)	Takeda Pharmaceutical Co.	Takeda Pharmaceutical Co.	2014	Ulcerative colitis (UC)/Crohn's disease (CD)
Keytruda (pembrolizumab)	Merck & Co.	Merck & Co.	2014	Melanoma
Sylvant (siltuximab)	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	2014	Multicentric Castleman's Disease (MCD)
Inflectra (infliximab [biosimilar])	N/A	Hospira	2013	Tumor necrosis
Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	Roche	Roche	2013	Metastatic breast cancer
Lemtrada (alemtuzumab)	N/A	Sanofi	2013	Relapsing form of multiple sclerosis (MS)
Gazyva (obinutuzumab)	Roche	Roche	2013	Chronic lymphocytic leukemia (CLL)
Remsima (infliximab [biosimilar])	N/A	Celltrion	2013	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, and plaque psoriasis
Perjeta (pertuzumab)	Roche	Roche	2012	Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)/neu-positive) metastatic breast cancer
Abthrax (raxibacumab)	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	2012	Inhalational anthrax

# فصل سوم:

بیان آنتی بادی های نو ترکیب

## بیان ژن ایمونوگلوبین های نو ترکیب در:

👁 سلول های پستانداران

👁 باکتری ها به ویژه *Ecoli*

👁 مخمرها

👁 سلول های حشرات

👁 گیاهان

**بیان ژن ایمونوگلوبین های نوترکیب در سلول های پستانداران:**  
اولین گزارش موفقیت آمیز از انتقال در سلول های لنفوئیدی موش

**مزایای بیان آنتی بادی ها در سلول های لنفوئیدی پستانداران:**

😊 پردازش

😊 گلیکوزیله شدن

😊 مونتاژ صحیح

✓ نادر بودن ترانسفورمانت‌های پایدار : فقط ۱ در ۱۰۳ تا ۱ در ۱۰۶

**تعدادی از نشانگرهای غالب قابل انتخاب برای بازیابی سلولهای ترانسفورم شده:**

◀ GPT ( glutamate pyruvate transaminase )

◀ DHFR (dihydrofolate reductase )

◀ NEO (neomycin phosphotransferase)

◀ HYG (hygromycin phosphotransferase)

◀ Glutamine synthetase

😊 سازگاری بسیاری از انواع سلول‌ها با این نشانگرها

✓ بیشترین استفاده از سل لاین های میلوما SP2 / 0 و P3X63.Ag8.653

✓ استفاده از گیرنده های غیر لنفوئیدی مانند سلول های تخمک همستر چینی (CHO)

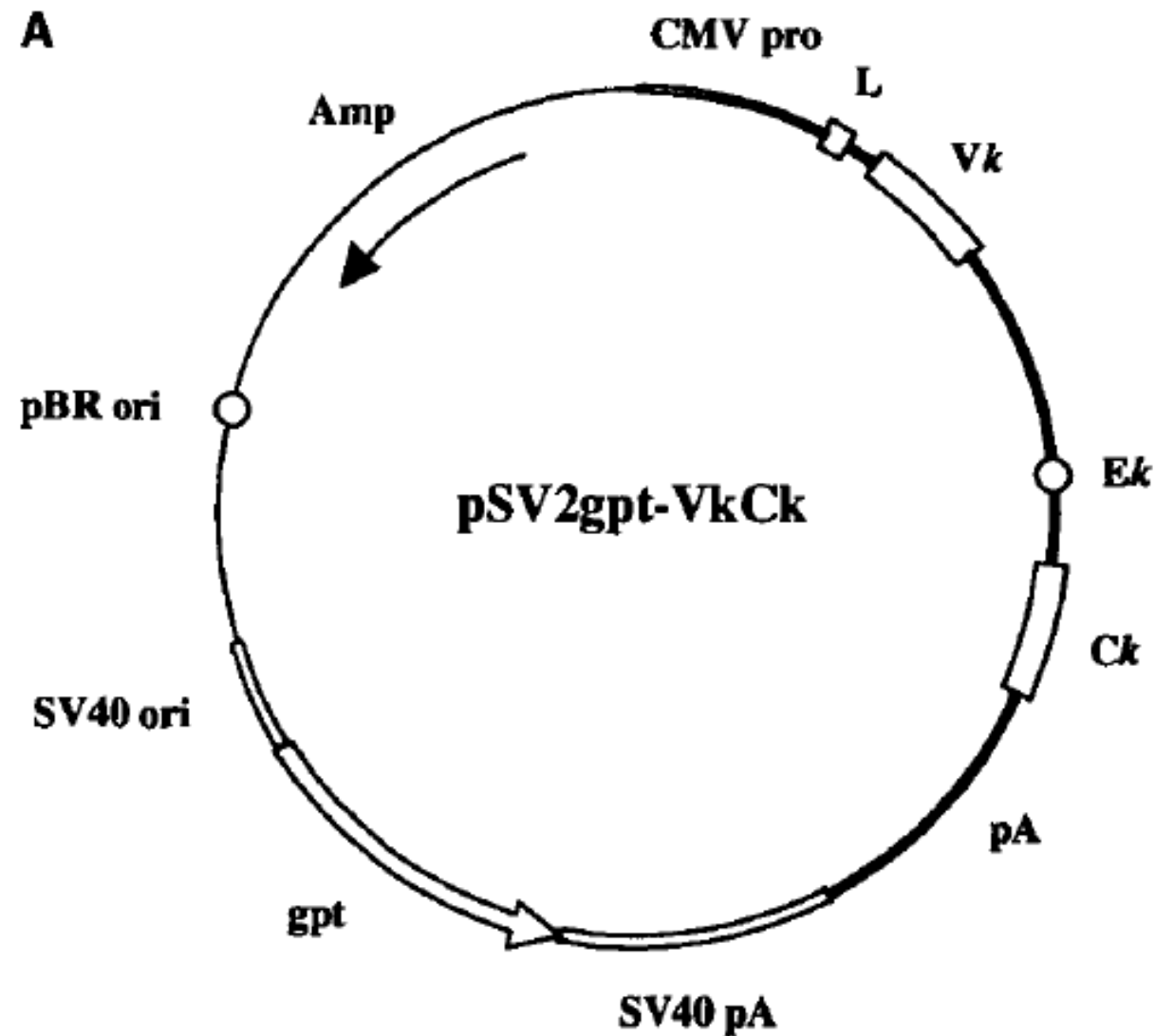


سیستم بیانی برای انتقال ژن سلول لنفونید بر اساس سری وکتور pSV2

### یک وکتور بیان طبیعی برای پستانداران حاوی :

- \* SV40 منشأ تکثیر  $\rightarrow$  تکثیر پلاسمید در سلول های پستانداران
- \* یک مارکر قابل انتخاب (مانند Ecogpt که تحت کنترل پروموتور SV40 است)
- \* یک منشأ همانندسازی پروکاریوتی
- \* ژن مقاومت آنتی بیوتیک  $\rightarrow$  حفظ پلاسمید در میزبان باکتریایی

## وکتور بیانی استانداردان<sup>(۱)</sup>



تنوع سطوح بیان در کلون های منفرد در ترانسفکتانت های اولیه

تقویت تعداد کپی ژن وکتورها: وکتور های دارای گنجایش سنتز DHFR یا گلوتامات سنتتاز

**تعدادی از روش های ترانسفکشن برای انتقال وکتورهای بیانی به سلول های پستانداران :**

\* رسوب DEAE-dextran (di ethyle amino ethyle)

\* رسوب کلسیم فسفات

\* ادغام پروتوپلاست

\* الکتروپوریشن

## تکنولوژی حیوانات تراریخته:

یک مکمل مفید برای انتقال سلول های پستاندار

- ❖ ادغام در مرحله تک سلولی ⇐ حمل ژن خارجی در تمام سلول های نتاج ترانس ژنیک
- ❖ محدود بودن بیان ترانس ژن های Ig به بافت لنفویید و تولید آنتی بادی های عملکردی
- ❖ باز آرای ترانس ژن Ig ژرم لاین و بیان آنتی بادی های عملکردی

**بیان ژن ایمونوگلوبین های نو ترکیب در سلول های باکتریایی:**  
عدم توانایی باکتری ها برای گلیکوزیله کردن و اسپلیسینگ

### **ویژگی های E.coli :**

- دستورزی راحت
- رشد در تراکم بالا در محیط های ارزان
- تولید میزان بالای پروتین بیگانه

✍ موفقیت در بیان پلی‌پپتیدهای زنجیره‌های سنگین و سبک یا قطعات آنها در سیتوپلاسم E. coli اما...

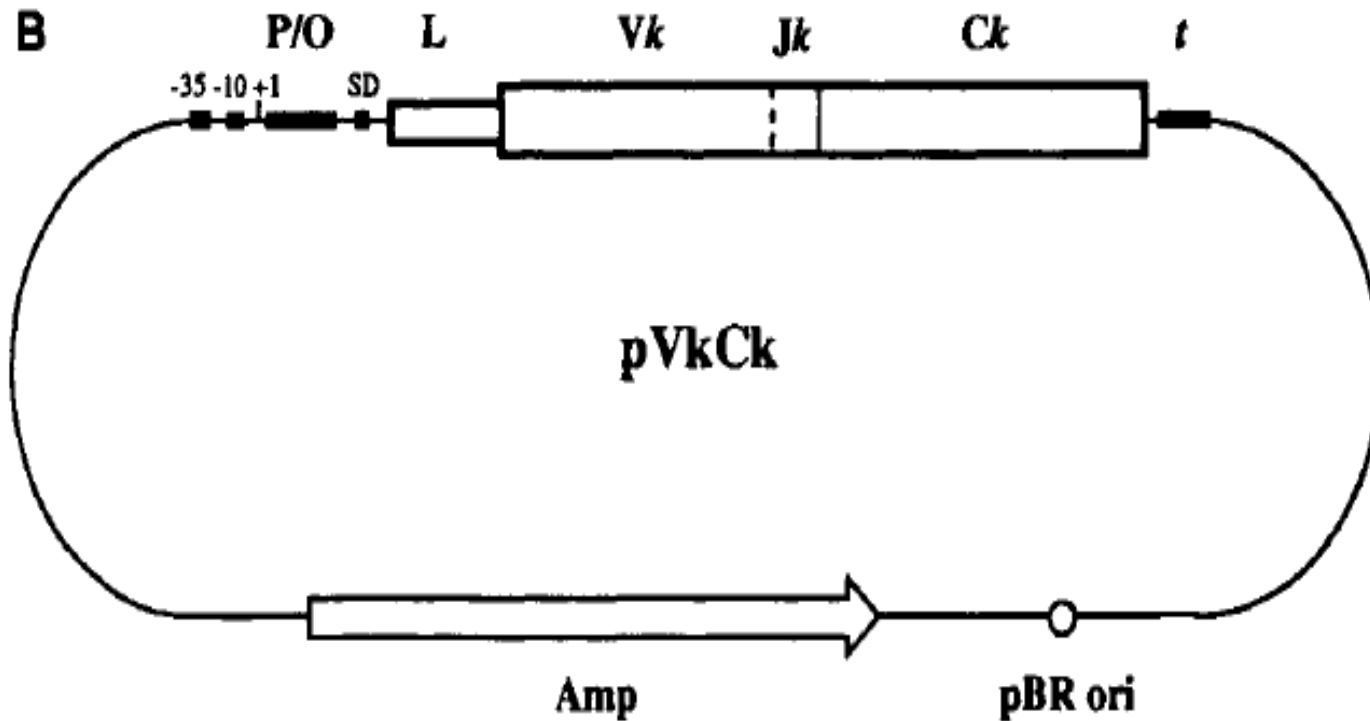
✍ ترانسپورت پری‌پلاسمی مقلد ترانسپورت پروتئین‌های یوکاریوتی از سیتوپلاسم به لومن شبکه اندوپلاسمی ⇐ وابسته به حضور توالی رهبر آمینو یا پپتید سیگنال



## نتیجه تقلید:

- سنتز هماهنگ و استوکیومتریک پلی پپتیدهای زنجیره های سنگین و سبک
- حمل و نقل به پری پلاسم
- پردازش صحیح (برش پپتید سیگنال)
- فولدینگ مناسب دومین ها
- مونتاژ هترودایمر
- تشکیل باندهای دی سولفیدی (۴ درون زنجیره ای و ۱ بین زنجیره ای در مورد قطعه Fab)

## وکتور بیانی باکتریایی<sup>(۱)</sup>



- ✓ پروموتور باکتریایی، مانند اپراتور پروموتور القایی Lac
- ✓ یک جایگاه اتصال به ریبوزوم (Shine-Dalgarno)
- ✓ توالی رهبر، مانند پپتید سیگنال ompA؛
- ✓ واحد کد گذاری V-J-C؛
- ✓ پایان رونویسی، مانند ترمینال trpA؛
- ✓ یک ژن مقاومت آنتی بیوتیکی مانند آمپی سیلین
- ✓ منشأ تکثیر مانند مبدأ pBR.

**scFv:** ترکیبی از قطعات سایت در E.coli بر اساس استفاده از آنالوگ های Fv تک زنجیره ای

این قطعات جدید شامل یک دومین VL مرتبط با یک دومین VH توسط یک لینکر انعطاف پذیر بین انتهای کربوکسی یک دومین و انتهای آمین های دومین دیگر

## نمایش فاز ی:

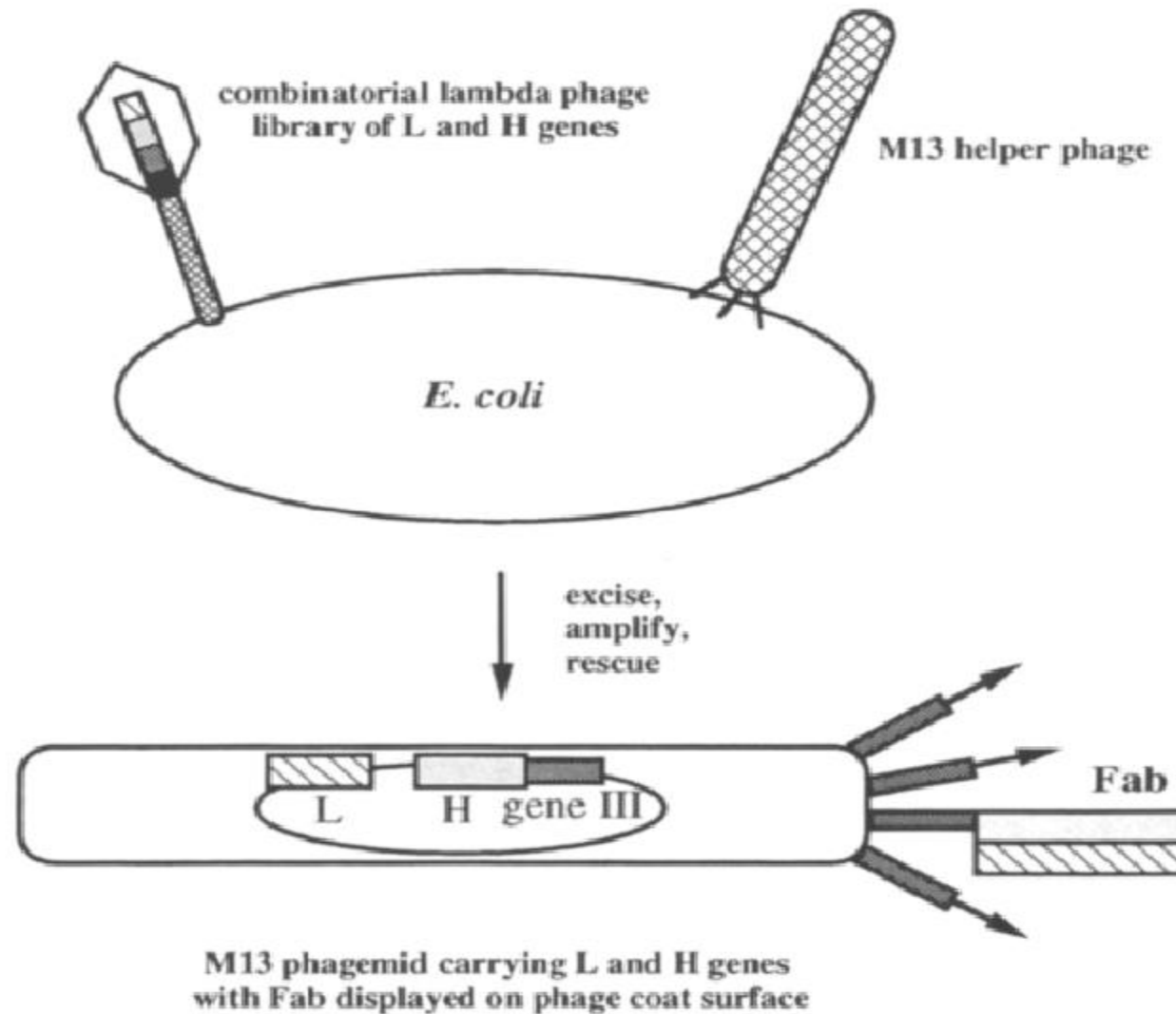
◀ کتابخانه فاز لامبدا

◀ فاز M13

◀ فازمید

◀ فاز القایی (fd, fl, and M13)

## نمایش فازمید M13<sup>(۱)</sup>



## بیان سطحی باکتری ها:

روشی جایگزین برای سیستم های نمایش فاژی بر اساس بیان سطحی E.coli از سایت های ترکیبی Ab

❖ سیستم های نمایش سطحی بر اساس تلفیق قطعات scFv یا در لیپوپروتئین مرتبط با پپتیدوگلیکان یا در یک هیبرید Ipp-ompA

# Antibody Engineering Using Phage Display with a Coiled-Coil Heterodimeric Fv Antibody Fragment

Received January 12, 2011; Accepted March 14, 2011; Published April 28, 2011

## Abstract

A Fab-like antibody binding unit, ccFv, in which a pair of heterodimeric coiled-coil domains was fused to  $V_H$  and  $V_L$  for Fv stabilization, was constructed for an **anti-VEGF antibody**. The anti-VEGF ccFv showed the same binding affinity as scFv but significantly improved stability and phage display level. Furthermore, phage display libraries in the ccFv format were constructed for humanization and affinity maturation of the anti-VEGF antibody. A panel of  $V_H$  frameworks and  $V_H$ -CDR3 variants, with a significant improvement in affinity and expressibility in both *E. coli* and yeast systems, was isolated from the ccFv phage libraries. These results demonstrate the potential application of the ccFv antibody format in antibody engineering.



# فصل چهارم:

مطالعات عملکرد - ساختار آنتی بادی

## جایگاه اتصال:

اتصال آنتی ژن به آنتی بادی از طریق قطعه Fab و به ویژه Fv

## وظیفه مهندسی ژنتیک آنتی بادی:

ترکیب کردن سایت های ژن های V زنجیره سبک و سنگین دستورزی و کلون شده و بیان آنها به عنوان قطعات Fab و Fv و یا مولکول کامل آنتی بادی

پایه‌ای برای آزمایش‌های مهندسی آنتی بادی: تشخیص راحت توالی آمینواسید از توالی DNA ژن‌های V-کلون شده

### بررسی جهش‌ها:

- ◀ آنالیز توالی اولیه اسید آمینه
  - ◀ مدل‌سازی مولکولی
  - ◀ اطلاعات ساختار سه بعدی با استفاده از NMR یا کریستالوگرافی Xray
- ⇐ افزایش درک ما از اتصال آنتی‌ژن.

# فصل پنجم:

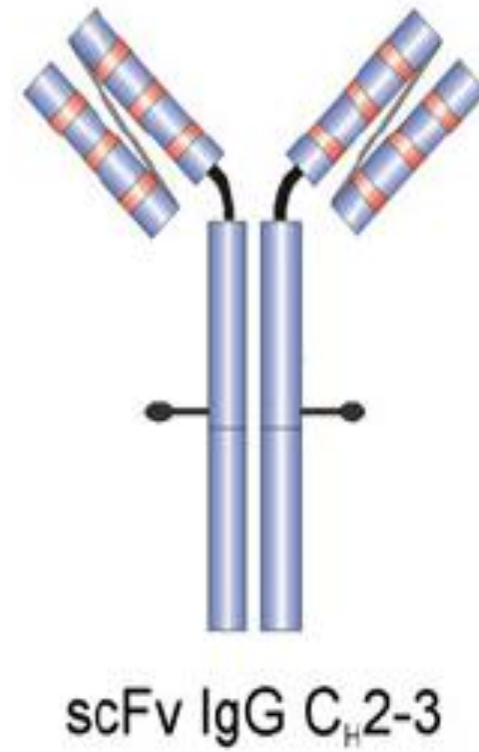
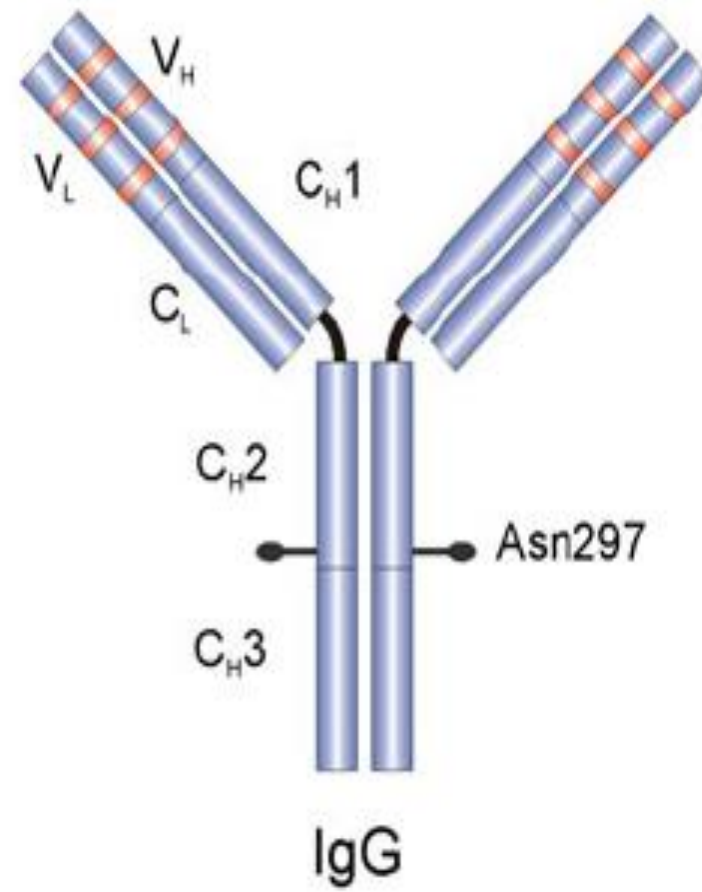
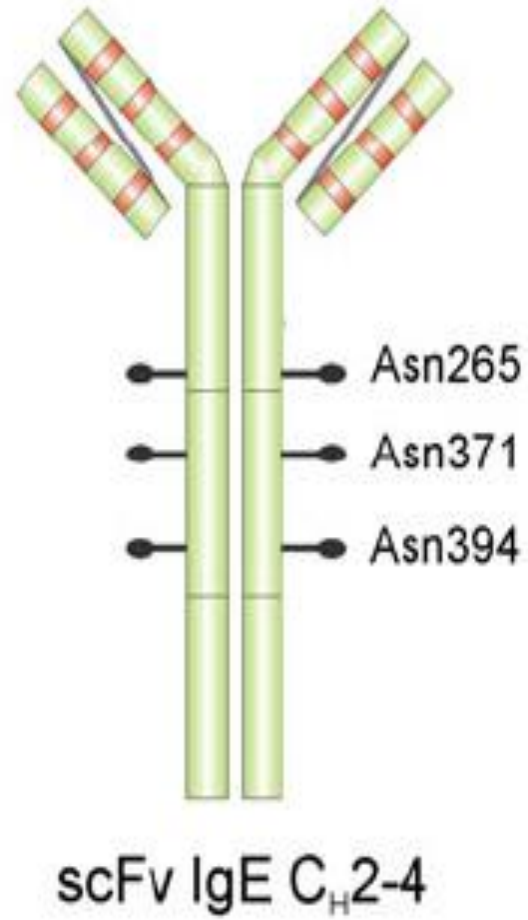
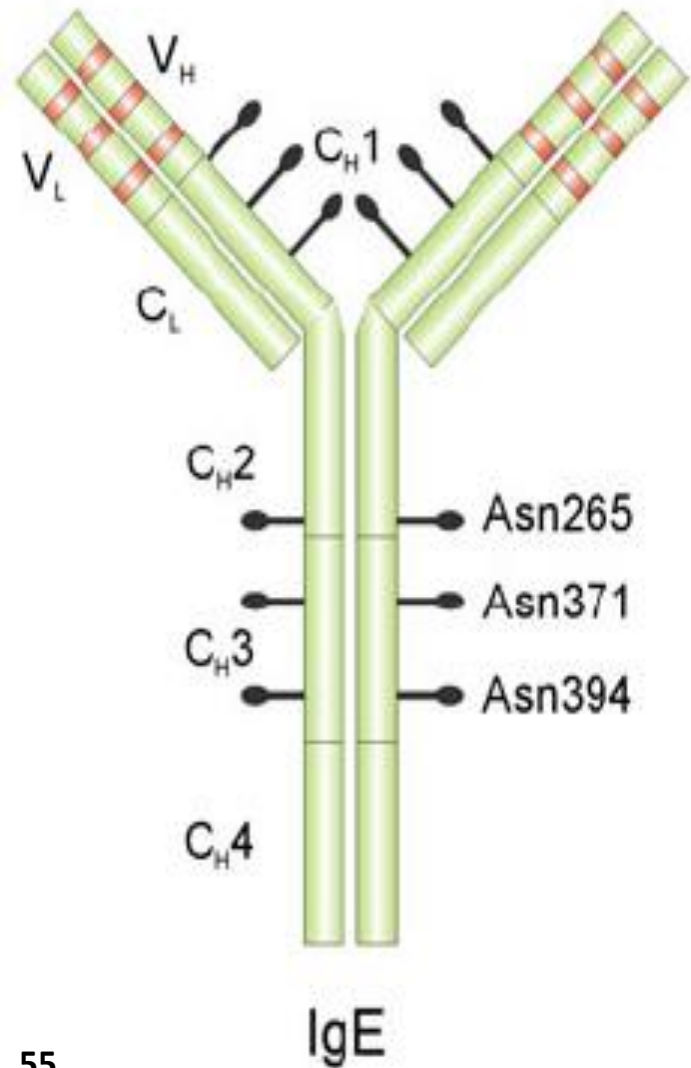
طراحی آنتی بادی

## اهداف طراحی آنتی بادی:

- ① تشخیص In Vitro
- ② تشخیص In Vivo (به دلیل نفوذ بافتی بیشتر، پاک شدن سریع تر، عدم عملکرد افکتوری این قطعات)
- ③ درمانی
  - ▲ ایمونوتوکسین ها
  - ▲ آنتی بادی های دو عملکردی
- ④ ادغام آنتی بادی- گیرنده سطح سلول



## آنتی بادی های مهندسی شده IgE و IgG: (4)





## A Review on: Antibody Engineering for Development of Therapeutic Antibodies

Gemechu Chala<sup>1</sup>, Birhanu Hailu<sup>2,\*</sup>, Aynalem Mandefro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Veterinary Medicine, Hawassa University, Samara, Ethiopia

<sup>2</sup>College of Veterinary Medicine, Samara University, Samara, Ethiopia

### Email address:

birhailu2002@gmail.com (B. Hailu)

### To cite this article:

Gemechu Chala, Birhanu Hailu, Aynalem Mandefro. A Review on: Antibody Engineering for Development of Therapeutic Antibodies.

*International Journal of Immunology*. Vol. 3, No. 3, 2015, pp. 27-36. doi: 10.11648/j.iji.20150303.11

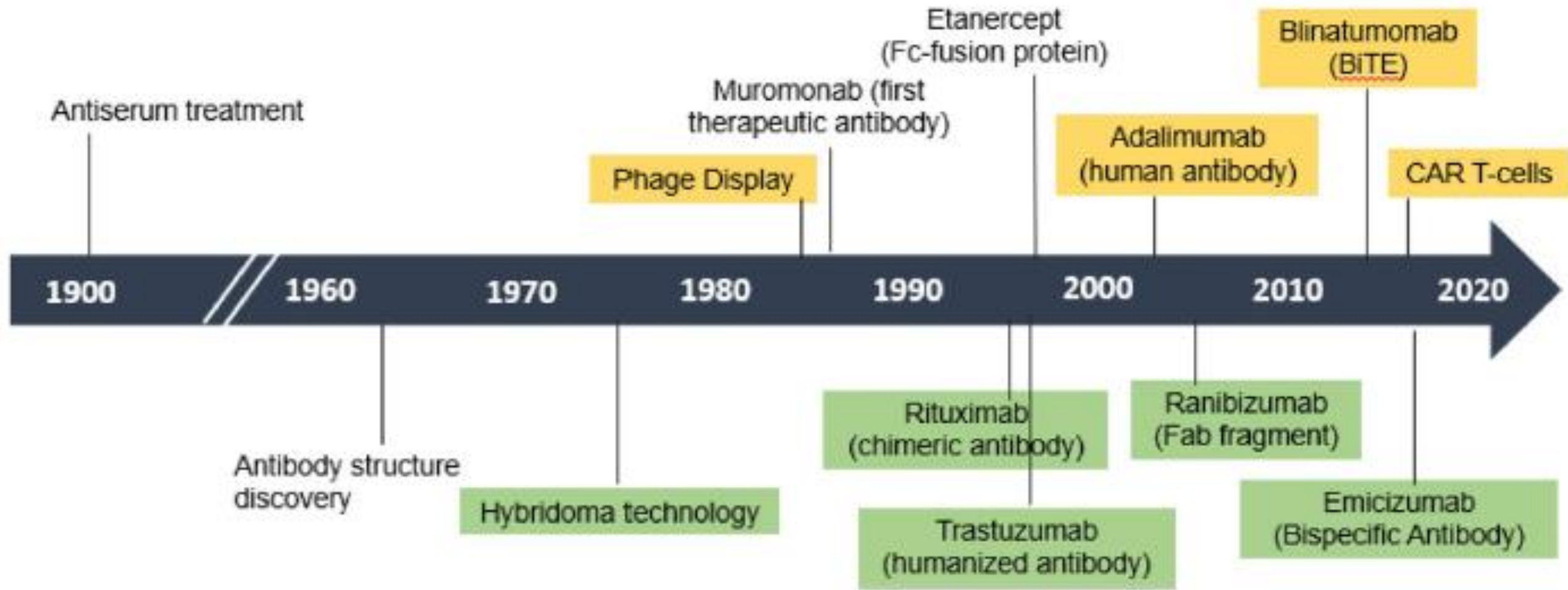
**Abstract:** The development of hybridoma technology in 1975 by the two scientists, Kohler and Milstein, has opened a new era for production of specific antibodies in diagnosis, treatment and prevention of diseases both in animals and humans. Since then, many scientists have worked much in the field of antibody cloning and fragmentation technique to produce a very specific antibody called monoclonal antibody which is very useful in the disease combating activity. An antibody is a large Y-shaped glycoprotein produced by B-cells. Therapeutic antibodies represent one of the fastest growing areas of the pharmaceutical industry. Antibodies have been engineered by a variety of methods to suit a particular therapeutic use. Hybridomas are cells that have been engineered to produce a desired antibody in large amounts, to produce monoclonal antibodies. Mouse antibodies have been reengineered in vitro to replace framework amino acid residues with corresponding human sequences through antibody fragment engineering. For use of antibodies as therapeutics, a diversity of engineered antibody forms have been created to improve their efficacy, including enhancing effector functions of full-length antibodies, delivering toxins to kill cells or cytokines in order to stimulate immune system, bispecific antibodies to target multiple receptors, and intrabodies to interfere and inhibit cellular processes inside cells in a number of ways. One technology that has been explored to generate low immunogenicity of monoclonal antibodies (mAbs) for in vitro therapy involves the use of transgenic animals and plants expressing repertoires of the target antibody gene sequences. This technology has now been exploited by over a dozen different pharmaceutical and biotechnology companies toward developing new therapy mAbs. Now a days, scientists are using transgenic animals and plants to produce specific antibodies (monoclonal antibodies) and are showing an innovative promise in future to solve many disease cost problems both in animal and human. However, the use and industrial production of monoclonal antibodies through the application of antibody engineering is still less than the expected value, mostly in developing country's including Ethiopia.



# فصل نهم:

آنتی‌بادی‌های درمانی

گاه‌شمار آنتی‌بادی‌های درمانی: (۲)



**Figure 3:** Brief timeline of therapeutic antibodies (hybridoma-derived antibodies shaded in green and phage display antibodies in gold).

## اسامی بعضی از داروهای آنتی‌بادی مهندسی‌شده در فاز II و III آزمایش‌های کلینیکی:

TABLE 3 | Engineered antibody drugs in phase II, phase III clinical trials or approved.

International drug code	Company/sponsor	Type/source	Target antigen	Progress status	Disorder(s)	Administration route
Nivolumab (OPDIVO)	Bristol-Myers Squibb	Human IgG4 monoclonal antibody	Programmed cell death protein 1 (PD-1)	Approved (2017)	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma	IV
Necitumumab (Portrazza)	Eli Lilly and Company	Humanized IgG1 monoclonal antibody	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	Approved (2015)	Cancer (NSCLC)	IV
Ramucirumab (Cyramza)	Eli Lilly and Company	Human IgG1 monoclonal antibody	Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)	Approved (2015)	Cancer (NSCLC, breast, metastatic gastric adenocarcinoma)	IV
Raxibacumab (ABthrax)	CAT technology and Human Genome Sciences-GlaxoSmithKline	Recombinant Human IgG1λ Monoclonal Antibody	Protective antigen (PA) component of anthrax ( <i>Bacillus anthracis</i> )	Approved (2012)	Prophylaxis, anthrax	Oral or IV
Ipilimumab (Yervoy)	Bristol-Myers Squibb	Human IgG1κ monoclonal antibody	Human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)	Approved (2011)	Melanoma, Metastatic	IV
Belimumab (Benlysta)	GlaxoSmithKline	Recombinant human IgG1λ monoclonal antibody	B-lymphocyte stimulator (BLyS)	Approved (2011)	Autoantibody-positive, systemic lupus	IV
Ecallantide (Kalbitor)	Dyax Corp.	human IgG1 monoclonal antibody	Plasma kallikrein	Approved (2009)	Hereditary angioedema	SI
Romiplostim (Nplate)	Amgen Inc.	Peptide-Fc fusions or peptibody	Thrombopoietin receptor (TPOR)	Approved (2008)	Immune thrombocytopenic purpura	SI

## آنتی‌بادی‌های انسانی:

تکنیک‌هایی برای نامیرا کردن سلول‌های B انسانی مختص آنتی‌ژن:

- ✓ ادغام سلول‌های سوماتیک انسان – موش
- ✓ ادغام سلول‌های سوماتیک انسان – انسان
- ✓ ترانسفورمه کردن EBV (Epstein Barr virus)



## نقایص تکنیک‌های ذکر شده:

- ⊗ ناپایداری هیبریدومای موش-انسان ( جداسازی کروموزوم‌های انسانی به ویژه کروموزوم ۲ حاوی لوکوس کاپا)
- ⊗ به ندرت باقی ماندن هیبریدهای بین گونه‌ای در محیط کشت
- ⊗ ناپایداری سل‌لاین‌های ترانسفورمه EBV

**تکنولوژی Trioma :** انسان-موش-انسان

**مورد استفاده در جداسازی آنتی‌بادی‌های انسانی در برابر:**

- ✓ سیتومگالوویروس
- ✓ gp120 ویروس نقص ایمنی انسانی نوع ۱
- ✓ آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B
- ✓ سم تتانوس
- ✓ سایر آنتی‌ژن‌های ویروسی

## آنتی‌بادی‌های انسانی‌شده:

**آنتی‌بادی‌های کایمریک:** شامل مناطق متغیر جوندگان و مناطق ثابت انسانی

→ ایمنی‌زایی کمتر

→ اثربخشی بیشتر

→ نیمه عمر بیشتر

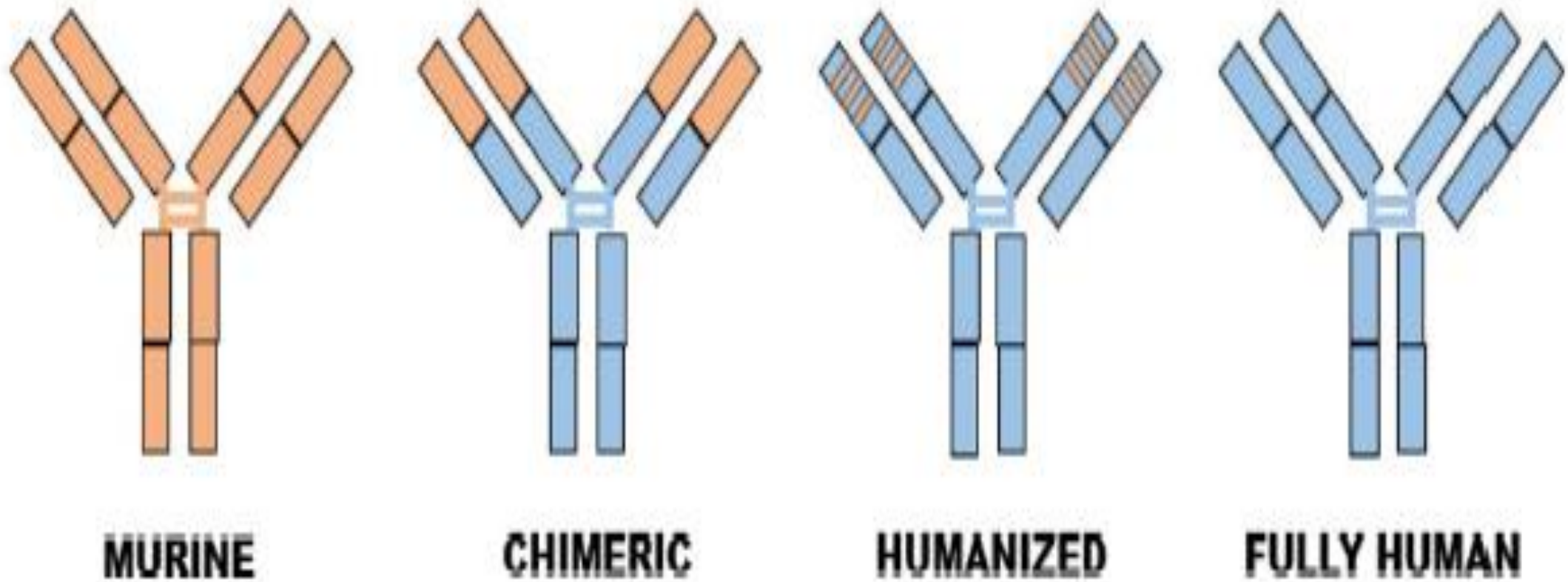
آنتی‌بادی‌های کایمریک، شامل چهار دومین متغیر جوندگان و به طور معمول هشت دومین ثابت انسانی

**آنتی‌بادی‌های موزاییک:**

- ✓ جایگزینی رزیدوهای ناحیه متغیر که به طور مستقیم در اتصال نقشی ندارند
- ✓ انسانی بودن ۹۰٪ آنتی‌بادی حاصله

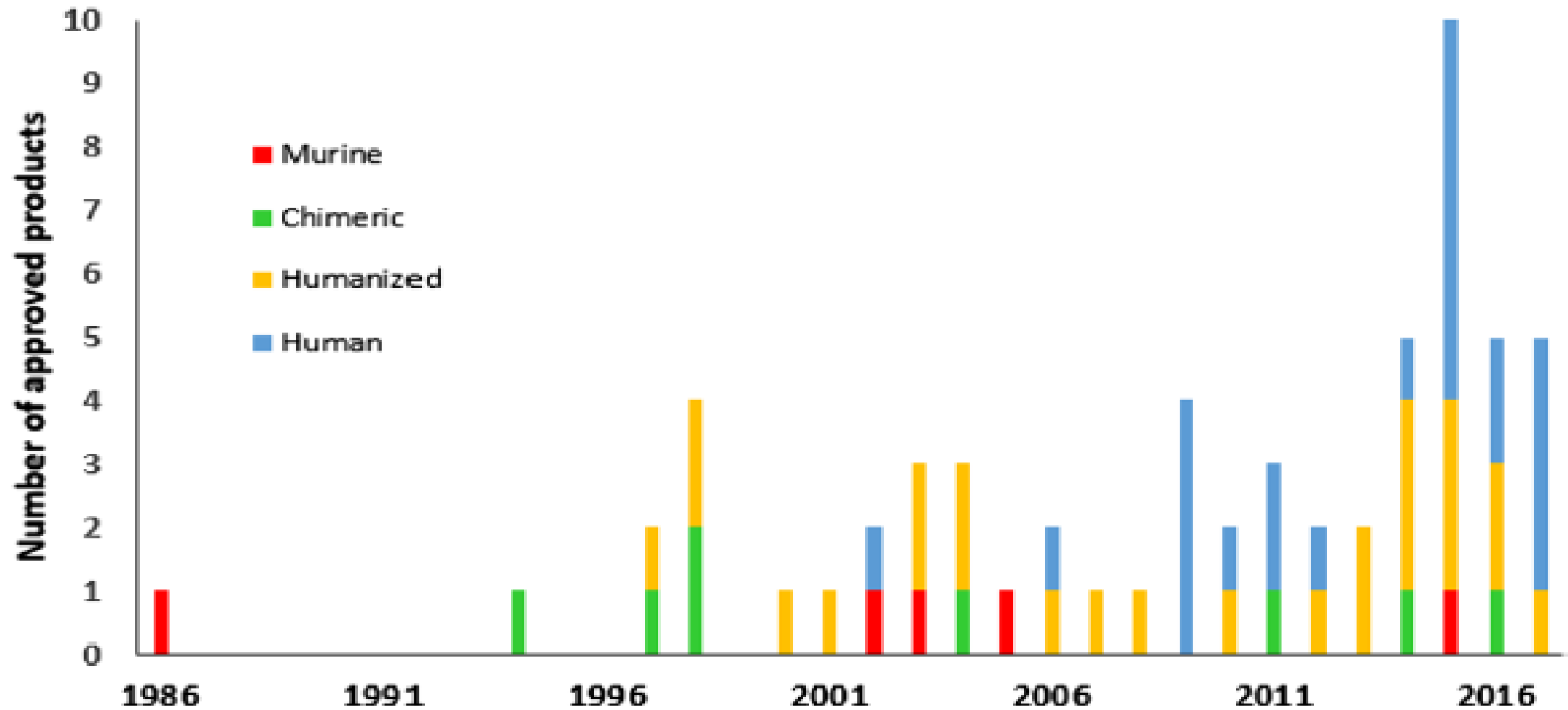


آنتی‌بادی‌های مهندسی شده: (۲)



**Figure 4:** Schematic representation of murine (mouse), chimeric, humanized and human antibodies showing relative composition of mouse and human components.

دسته‌بندی آنتی‌بادی‌های درمانی جدید تأیید شده توسط FDA از سال ۱۹۸۶: (۱)



**Figure 5:** Categories of new therapeutic antibodies approved by FDA since 1986. Humanized and human antibodies (gold and blue bars) dominate last 10 year's approval.

# فصل هفتم:

مسیر آینده

فعال سازی مجدد (بازسازی) VJ یا VDJ ، In Vivo در Ecoli

تقلید جهش های سوماتیکی ژن V در Ecoli

# فصل هشتم:

منابع



1. Diamandis EP, Christopoulos TK. Immunoassay: Academic Press; 1996.
2. Dhar SK, Das M. Engineering Antibodies. Journal of the Indian Institute of Science. 2018;1-16.
3. Saeed AF, Wang R, Ling S, Wang S. Antibody engineering for pursuing a healthier future. Frontiers in microbiology. 2017;8:495.
4. Spillner E, Plum M, Blank S, Mieke M, Singer J, Braren I. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2012;61(9):1565-73.
5. <http://www.wikilite.com/serum-protein-electrophoresis>
٦. Chiu ML, Gilliland GL. Engineering antibody therapeutics. Current opinion in structural biology. 2016;38:163-73
٧. Saeed AF, Wang R, Ling S, Wang S. Antibody engineering for pursuing a healthier future. Frontiers in microbiology. 2017;8:495
٨. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/citmatch>

# سپاس از نگاه زیبایان

